



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAÎTE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(54) Title: ANTIFUNGAL AGENT CONTAINING CROTAMITON, AND SALICYCLIC ALDEHYDE

(54) Titre: COMPOSITION ANTIFONGIQUE CONTENANT DU CROTAMITON ET DE D'ALDEHYDE SALICYLIQUE

(57) Abstract

An antifungal agent consisting of a synergistic combination of crotamiton and salicylic aldehyde, an antifungal composition containing same, and the use thereof for preparing a drug, are disclosed.

(57) Abrégé

La présente invention concerne un produit antifongique, caractérisé en ce qu'il consiste en une association synergique de crotamiton et d'aldéhyde salicylique. Elle concerne également une composition antifongique le contenant et son utilisation pour la préparation de médicament.

COMPOSITION ANTIFONGIQUE CONTENANT DU CROTAMITON ET DE L'ALDEHYDE SALICYLIQUE

La présente invention a pour objet de nouveaux produits ayant une activité antifongique, et leurs applications, en particulier dans le traitement de dermatophyties connues sous le nom de "pied d'athlète".

Les dermatophyties sont parmi les plus répandues des maladies 5 infectieuses de l'homme. Bien que la fréquence dans la population générale soit difficile à évaluer, les enquêtes montrent des pics de prévalences de 30 à 70 pour cent dans des groupes humains utilisant des installations sanitaires collectives (sportifs, nageurs, collectivités scolaires ou industrielles ; mines).

10 L'étiologie de dermatophyties est due aux trois genres de champignon : *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton*.

Le mode de contamination est direct par l'intermédiaire du sol ou d'objets souillés qui sont les réservoirs de champignons kératinophiles, de dermatophytes anthrophiles ou zoophiles provenant des desquamations. 15 Les dermatophytes zoophiles sont responsables de petites épidémies ou de cas isolés dans l'entourage d'un animal porteur (éleveurs, vétérinaires, propriétaires d'animaux domestiques). Certaines espèces de dermatophytes sont associées à une grande diversité d'hôtes et représentent dans beaucoup de pays, les deuxièmes ou troisièmes causes de dermatophyties 20 humaines. Ces souches ou variétés sont probablement en train d'évoluer vers des espèces séparées, spécifiques d'un hôte particulier.

Ainsi, *Trichophyton mentagrophytes*, variété interdigitale, semble devenir strictement antropophile et adapté à une niche écologique particulière dans les espaces interdigito-plantaire de l'homme où il peut vivre en saprophyte, en l'absence de lésions cliniques. D'autres espèces kératinophiles telluriques (ex : *Trichophyton terrestris*), suivent aussi un processus d'adaptation parasitaire chez l'animal. 25

La flore dermatophytique est donc flexible et se traduit par l'évolution de la répartition géographique et de la prévalence des espèces 30 responsables des dermatophyties humaines. Les changements se produisent en l'espace de quelques décennies et sont le fait de migrations

Le rôle des bactéries dans le pied d'athlète symptomatique a été déterminé à partir d'expériences dans lesquelles les patients ont été traités, soit à l'aide d'antifongiques topiques, soit d'antibiotiques topiques, ou bien avec le couple antifongique/antibiotique.

5 Dans le cas de dermatophyoses complexes, un antifongique tel que le "tolnaftate", apporte une amélioration modeste, car la composante principale, est microbienne. D'un autre côté, les agents fongistatiques améliorent les signes cliniques de la variété squameuse et sèche, dans laquelle le champignon est la source principale de la pathologie.

10 Les traitements qui, à la fois, suppriment les bactéries et les champignons, et assèchent localement les espaces interdigitaux, ont de grandes probabilités d'être les plus efficaces, car ils s'attaquent à tous les aspects du désordre.

15 Les malades atteints du Sida, constituent, à l'heure actuelle, une nouvelle donnée en cours d'exploitation statistique, car il semblerait que les isolements de ces germes passent de 17% avant 1986, à plus de 30% dans les trois premiers trimestres de 1987.

Une autre conséquence de ces dermatophyoses, sont les manifestations allergiques ou dermatophyties.

20 De très nombreuses lésions dermatologiques ont été décrites comme "éruptions secondes", chez des malades atteints de trichophyties et plus particulièrement de lésions. Leur caractère commun est d'être exemptées de tout parasite ; nous citerons le lichen trichophytique, l'érythème noueux, l'exanthème scarlatiniforme, l'érythème polymorphe, l'impétigo trichophytique. Ce sont des parakératoses, dites "infectieuses", des eczématides d'étiologie mal définie, qui requièrent l'exploitation de l'allergie fongique.

25 Devant l'importance grandissante de ce type de pathologies, il existe un besoin accru de molécules possédant un pouvoir antifongique et antimicrobien. D'une manière inattendue, les Demandeurs ont trouvé que le crotamiton et l'aldéhyde salicylique, présentent sur les dermatophytes, une synergie d'activité particulièrement intéressante.

En effet l'invention a également pour objet une composition antifongique, par exemple cosmétique et/ou pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient une association synergique antifongique de crotamiton et d'aldéhyde salicylique. Les rapports des 5 concentrations seront comme définis précédemment, de bons résultats étant obtenus avec les produits formulés à la même concentration finale.

La synergie peut être mise-en évidence par le calcul des index FIC (Fractional Inhibitory Concentration) ou FBC (Fractional Bactericidal Concentration) des produits. Pour cela, on mesure la valeur de la CMF (ou 10 concentration minimale fongistatique), ou de la CM_φ (ou concentration minimale fongicide), des principes actifs à tester vis-à-vis d'un type de germe.

Le FIC d'un produit A est défini comme :

15

$$\text{FIC}_A = \frac{\text{CMF du produit A en association}}{\text{CMF du produit A seul}}$$

L'association de deux antifongiques A et B est synergique si la 20 somme FIC des rapports ($\text{FIC}_A + \text{FIC}_B$) est inférieure ou égale à 0,75.

Plus la valeur FIC est faible, plus la synergie est importante.

On considère qu'il y a simple additivité pour des valeurs de FIC comprises entre 0,75 et 1,1, et indifférence dans l'intervalle compris entre 1,1 et 2 ; au-delà, l'association est notée antagoniste.

25 Après détermination des niveaux de concentrations minimales inhibitrices pour chaque souche, les associations entre les différents principes actifs sont testées.

Le FIC Index

$$= \frac{\text{CMI crotamiton associé} + \text{CMI salicylaldéhyde associé}}{\text{CMI crotamiton seul} + \text{CMI salicylaldéhyde seul}}$$

30 est calculé.

Le choix des excipients vecteurs doit tenir compte de leur aptitude à faire passer les molécules de salicylaldéhyde de l'état liquide à l'état pulvérulent.

Selon l'un des modes de mise en oeuvre de l'invention, l'aldéhyde salicylique est associé à des cyclodextrines, en particulier une β -cyclodextrine.

En effet, les Demandeurs ont mis en évidence l'intérêt particulier de l'utilisation de β -cyclodextrine pour encapsuler et véhiculer l'aldéhyde salicylique. Son affinité pour les molécules lipophiles la rend particulièrement adaptée à la préparation de composition antifongique sous forme de poudre.

Les cyclodextrines sont des composés cycliques naturels consistant en motifs 6α , 7β ou 8γ ($1\rightarrow 4$) D-glucopyranosidiques.

Le recours à une β -cyclodextrine présente notamment les avantages suivants :

- elle transforme à l'état de poudre un principe actif liquide,
- elle atténue l'odeur marquée du salicylaldéhyde,
- elle libère progressivement son contenu par hydrolyse enzymatique induisant ainsi une activité prolongée du principe actif qu'elle contient.

La β -cyclodextrine utilisée pour piéger l'aldéhyde salicylique a une dimension particulaire de 50μ et une densité proche de 0,70.

Le mélange peut être effectué selon les proportions suivantes :

25	ALDEHYDE SALICYLIQUE	10%
	β -CYCLODEXTRINE	90%

La densité, la surface spécifique et la dimension des particules sont également des critères importants dont le choix déterminera les qualités du produit final.

La densité joue un rôle fondamental sur le comportement du mélange et notamment sur son homogénéité ou son pouvoir d'écoulement.

Un mélange de crotamiton et d' huile essentielle peut être adsorbé sur la silice microporeuse dans les proportions suivantes :

	HUILE ESSENTIELLE	15 g
5	CROTAMITON	35 g
	SILICE MICRONISEE	50 g

Des compositions conformes à l'invention sont préparées avec du crotamiton à une concentration finale comprise entre environ 0,1 et 3% par rapport au poids total de la composition ; l'aldéhyde salicylique est avantageusement présent à une concentration finale comprise entre environ 0,05 et 1% par rapport au poids.

L'invention comprend une méthode pour maintenir l'hygiène et préserver l'aspect de la peau, qui consiste à appliquer un produit contenant une association synergique de crotamiton et d'aldéhyde salicylique selon l'invention.

L'invention a également pour objet à titre de médicament, un produit antifongique ou une composition telle que définie précédemment ; plus particulièrement, le médicament est destiné au traitement des infections fongiques et des dermatomycoses.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

Exemple 1 :

25

Les activités antifongiques du crotamiton et du salicylaldéhyde ont été recherchées sur *Trichophyton mentagrophytes*.

Les concentrations minimales fongistatiques des produits seuls et associés sont présentées ici.

30

Matériels et Méthode

* Souche

- *Trichophyton mentagrophytes* n° 8611

Les tableaux ci-dessous indiquent les CMF = Concentrations Minimales Fongistatiques trouvées lors des essais.

A- Produits seuls

5

	produit	Crotamiton	Formule Aldéhydique7
10	souche		
	T.mentagrophytes	0,1%	0,15%

15

* Crotamiton - Formule aldéhydique

20
25

	Seul	Associés	FIC
Crotamiton	0,1%	0,003%	
Formule aldéhydique	0,15%	0,04%	0,28

On observe que les produits utilisés seuls, présentent une concentration minimale inhibitrice fongistique intéressante, sans toutefois pouvoir les comparer à des imidazolés ou des antibiotiques antifongiques ou des allylaminés réservés au domaine médical.

30

La poudre est la forme la plus intéressante pour sa praticité et sa durée d'action.

5 Exemple 4

. Préparation d'un mélange de crotamiton et d'huile essentielle :

	HUILE ESSENTIELLE	15 g
10	CROTAMITON	35 g
	SILICE MICRONISEE	50 g

. Poudre traitante :

15	CROTAMITON	0,1 à 3%
	ALDEHYDE SALICYLIQUE	0,05 à 1%
	ESSENCE DE GIROFLE	0,3 à 1%
	β-CYCLODEXTRINE (50 µ)	0,5 à 10%
20	SILICE MICROPORÉUSE (5 µ)	0,5 à 5%
	TALC QSP	100 g

Exemple 5 : Poudre traitante anti-transpirante

25	CROTAMITON	0,1 à 3%
	ALDEHYDE SALICYLIQUE	0,05 à 1%
	ESSENCE DE GIROFLE	0,3 à 1%
	β-CYCLODEXTRINE (50 µ)	0,5 à 10%
30	SILICE MICROPORÉUSE (5 µ)	0,5 à 5%
	HYDROXYCHLORURE d'ALUMINIUM	5 g
	TALC QSP	100 g

13. Composition selon l'une des revendications 6 à 12, caractérisée en ce que l'aldéhyde salicylique est présent à une concentration finale comprise entre 0,05 et 1% par rapport au poids total de la composition.

14. Composition selon l'une des revendications 6 à 13, caractérisée
5 en ce qu'elle contient un support pharmaceutiquement acceptable.

15. A titre de médicament, produit antifongique selon l'une des revendications 1 à 5.

16. Utilisation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des infections
10 fongiques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00001

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 070 525 (TOKO YAKUHIN KOGYO KK) 26 January 1983 see abstract -----	1-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 96/00001

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/60 // (A61K31/60,31:16)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	POSTGRADATE MEDICINE, vol. v22, Juin 1979, pages 52-56,-59-62, XP002003821 ORKIN, M. MAIBACH, H. I.: "SCABIES, A CURRENT PANDEMIC" voir page 62, colonne 1, alinéa 5 - colonne 2, alinéa 3 ---	1-16
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9340 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 93-317389 XP002003822 & JP,A,05 229 949 (ZERIA SHINYAKU KOGYO KK) , 7 Septembre 1993 voir abrégé --- ---	1-16 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 Mai 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06.06.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.

Fonctionnaire autorisé

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 96/00001

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0070525	26-01-83	JP-B- 1031485 JP-C- 1547537 JP-A- 58015909 CA-A- 1174601	26-06-89 28-02-90 29-01-83 18-09-84

/1 - (C) BIOSIS / BIOSIS XP-002201943
AN - PREV199699086105
TI - Antimicrobial activity of volatiles from edible herbs.
AU - Ogawa Tetsuro; Isshiki Kenji
AUAF- Food Processing Res. Inst. Shimane Prefecture, 388-3 Shimoko-cho,
 Hamada-shi, Shimane 697;
 - Japan
PUB - Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology
 - 1996
IRN - ISSN 0029-0394
VOL - 43
NR - 5
PG - 535-540
AB - Volatiles including allylisothiocyanate (AIT) in herbs were examined
 to evaluate their antimicrobial activities by gaseous contact.
 Combination effects of volatiles were also examined. AIT suppressed
 the growth of all microorganisms tested. Salicylaldehyde also showed
 antimicrobial effects to the all fungi and bacteria tested. Other
 aldehydes showed inhibitory effects on the growth of fungi and
 Bacillus subtilis. Hydrocarbons inhibited the growth of *B. subtilis*.
 In the case of *Staphylococcus aureus*, carvacrol was more effective to
 suppress its growth than AIT. Masking effects of plant volatiles on
 AIT odor were confirmed with sensory analysis. Citrus oils and vanilla
 flavor were superior for masking AIT odor. Antimicrobial effects of
 AIT were not affected by mixing with plant volatiles.